

Резюме

Этот литературный обзор выявляет некоторые аспекты, касающиеся васкуляризации и гемодинамики перфорирующего лоскута. Также представлена концепция ангиозома и новая концепция перфарозома.

Ключевые слова: Перфорирующей лоскут, васкуляризация, гемодинамика.

ÎMBĂTRÂNIREA PIELII.

1. CARACTERISTICA CLINICĂ, MORFOLOGICĂ, HISTOLOGICĂ ŞI BIOCHIMICĂ

Irina Teaci,

Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”

Pielea acoperă suprafaţa întregului corp şi este cel mai mare organ, cu o suprafaţă de 1,5-2,0 m² şi o grosime, în funcţie de regiune, de 1-4 mm. Pielea este un ţesut complex, integrat, dinamic, cu multe funcţii vitale (metabolice, de detoxifiere, imunologice şi termo-regulatorie). Cu toate acestea, pielea este o barieră principală de protecţie între organele interne şi mediul ambiant, un organ complex, cu multe tipuri de celule şi structuri [5].

Anatomic, pielea este alcătuită din trei straturi: epiderma, derma şi ţesutul subcutanat (figura 1, 2). Epiderma, în special stratul cornos, protejează organismul de factorii mediului ambiant, este stratul superficial, bogat în celule şi compus din keratinocite (cele mai numeroase celule din piele - 80%), melancite (1-2%) - celule care produc pigment, celule Langerhans (cu funcţie imunologică) şi celule Merkel (cu funcţie de receptor). Epiderma umană este formată din 4-5 straturi. Cele mai importante sunt stratul bazal sau intern şi stratul cornos sau extern. Membrana bazală separă epiderma de dermă. Dermă se află sub epidermă şi, în legătură cu membrana bazală a joncţiunii dermo-epidermice (JDE), oferă suport mecanic pentru straturile exterioare de protecţie ale epidermei. Dermă fibroasă este un plic vâsco-elastic care, împreună cu hipodermul, are un rol esenţial în protejarea pielii de stresul mecanic. Dermă este compusă din proteine matriceale extracelulare, produse de fibroblaştii dermici plasaţi în matrice. Dermă este formată din două straturi: unul superficial - *derma papilară*, situat între crestele epidermice şi corespunde, în cea mai mare parte, papilei dermice, şi altul profund - *derma reticulară* sau *corion*. Dermă papilară cuprinde 1/5, iar corionul 4/5 din grosimea dermei [5].

Hipodermul sau ţesutul subcutanat este format din celule adipoase, care accentuează carcasa ţesutului conjunctiv [5].

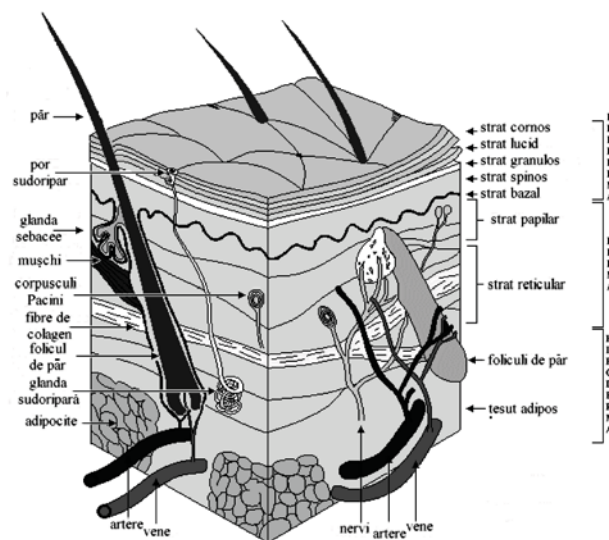


Figura 1. Structura anatomică a pielii umane

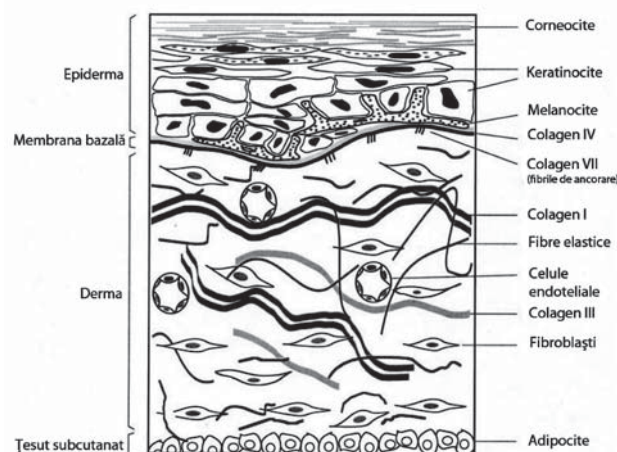


Figura 2. Componenta schematică a diferitor straturi ale pielii [6]

Structural, integritatea şi funcţia dermei sunt dependente de matricea extracelulară - o structură foarte bine organizată (figura 3). Collagenul I este cea mai abundentă proteină în ţesutul conjunctiv al pielii, care conţine şi alte tipuri de collagen (III, V, VII), fibre elastice, glicozaminoglicani, proteoglicani (decorin, versican), fibronectină şi alte proteine matriceale extracelulare [1].

Îmbătrânirea pielii este un proces biologic complex şi multifactorial, influenţat de factori genetici, factori de mediu, modificări hormonale şi procese metabolice. Luaţi împreună, aceşti factori conduc la modificări cumulative structurale, funcţionale şi estetice ale tuturor componentelor pielii, modificări constatate la nivel celular, de sinteză a proteinelor şi expresie a genelor [1].

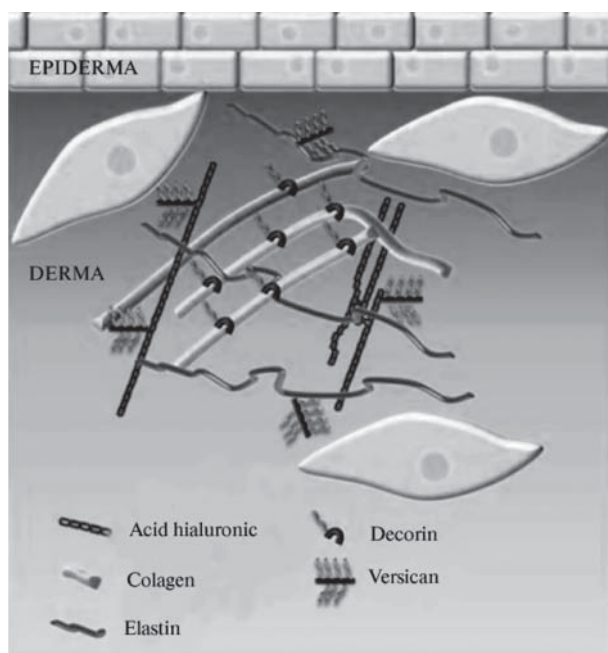


Figura 3. Matricea extracelulară dermică [7]

Îmbătrânirea cutanată se compune din două procese distincte și independente atât clinic, cât și biologic. Primul este îmbătrânirea intrinsecă sau înăscută, care afectează pielea similar cu afectarea tuturor organelor interne. Al doilea este îmbătrânirea extrinsecă sau „foto-îmbătrânirea” - rezultatul expunerii la factorii externi, în principal, la razele ultraviolete (RUV) [2].

Deși sunt de diferite etiologii și sunt considerate entități distincte, foto-îmbătrânirea pielii se suprapune semnificativ, din punct de vedere fiziopatologic, îmbătrânirii intrinseci (cronologice) cutanate. La aceste două procese, îmbătrânirea intrinsecă și extrinsecă, coincid, cel puțin în parte, mecanismele biologice, biochimice și moleculare [1, 3, 4].

Îmbătrânirea intrinsecă (cronologică) a pielii se caracterizează prin modificări funcționale, dar nu schimbări morfologice brute ale pielii. Pielea îmbătrânită intrinsec este subțire, netedă, uscată, laxă, cu riduri fine, fără pete, cu pierderea elasticității și regularității arhitecturale [2].

Histologic, se determină atrofie generală a matricei extracelulare, reflectată prin scăderea numărului de fibroblaști, reducerea colagenului și elastinei. Sinteza fibrelor de colagen și a fibrelor de elastină este, de asemenea, afectată prin 2 mecanisme: sinteza redusă de proteine, în special de colagen I și III din dermă și, creșterea degradării proteinelor matricei extracelulare [1]. Cele mai consecvente modificări histologice ale îmbătrânirii cutanate intrinseci este aplatizarea JDE, scăderea progresivă a celulelor epidermice Langerhans și melanocitelor, pierderi ale matricei extracelulare dermice, creșterea nivelului de

metaloproteinaze colagen-degradante, fragmentarea fibrilelor de colagen, pierderea fibroblaștilor și rețelei vasculare și, în special, pierderea buclilor capilare, care ocupă papilele dermice [3].

Fragmentarea colagenului este responsabilă pentru pierderea integrității structurale și insuficiența funcțională a fibroblaștilor în pielea umană îmbătrânită intrinsec și extrinsec. Fragmentarea colagenului dermic rezultă din acțiunea enzimelor specifice și dereglarea integrității structurale a dermei. Fibroblaștii, care produc și organizează matricea de colagen, nu se pot atașa la fragmentele de colagen. Reducerea atașamentului și a tensiunii mecanice încurcă fibroblaștii să primească informații mecanice de la suportul său și se comprimă (colapsează). Întinderea este critică pentru producerea echilibrată normală de colagen și de enzime colagen-degradante. În pielea îmbătrânită, fibroblaștii compresionați produc un nivel redus de colagen și un nivel crescut de enzime colagen-degradante [163].

Aceste modificări serios afectează atât proprietățile mecanice, cât și funcțiile celulelor cutanate.

Foto-îmbătrânirea pielii umane este cauzată de expunerea cronică la RUV, proces caracterizat prin modificări clinice, histologice și biochimice, care diferă de modificările cronologice ale pielii protejate de soare [8]. Compararea vizuală a pielii expuse la soare (de obicei, fața, gâtul, pieptul, antebrațele și mâinile) și protejate de soare (de obicei, spatele, trunchiul și fesele), ușor relevă rolul primordial al RUV în apariția modificărilor morfologice și fiziologice de îmbătrânire, în primul rând a aspectului pielii umane. Din punct de vedere clinic, pielea foto-îmbătrânită este uscată, cu riduri profunde sau atrofie severă, laxă, aspră, cu pigmentare neuniformă, pestriță (închisă/deschisă), culoare gălbuie sau pete maro și teleangiectazii. În plus, pot apare o varietate de tumori benigne și leziuni precanceroase [2, 6, 8].

Pielea foto-îmbătrânită are aspect histologic variabil, care diferă cantitativ și calitativ de pielea protejată de soare la același individ [8]. Studiile histologice, imunohistochimice și ultrastructurale au demonstrat creșterea grosimii epidermei și alterări în organizarea țesutului conjunctiv [1, 2, 7, 9].

Profundimea și severitatea modificărilor cutanate este proporțională cu durata expunerii la soare și nivelul daunelor acumulate și invers proporțională cu gradul de pigmentare a pielii, genetic predeterminat. Persoanele cu pielea deschisă sunt mai sensibile la efectele nocive ale RUV, decât persoanele cu pielea mai închisă [1, 2, 8, 10, 15].

Stratul cornos al epidermei este, de obicei, normal, dar poate fi cu hipercheratoză. Epiderma poate fi hipertrofică, atrofică sau nemodificată. Grosimea

membranei bazale este mărită, posibil din cauza deteriorării keratinocitelor bazale, distribuția melanocitelor și melaninei de-a lungul membranei bazale este neregulată, iar celulele variază semnificativ în dimensiune, dendriticitate și pigmentare [8, 10]. Schimbările din epidermă sunt determinate, în mare parte, de acumularea keratinocitelor și melanocitelor deteriorate care, în cele din urmă, duc la dereglarea proliferării, diferențierii, melanogenezei și transferului de melanină [11].

Modificările dermice ce caracterizează pielea foto-îmbătrânită includ reducerea severă a collagenului VII, conținut în fibrele de ancorare care contribuie la aderarea epidermei la dermă și stabilizarea JDE, creșterea semnificativă a depunerii de glicozaminoglicani, fibre elastice fragmentate și alte proteine matriceale extracelulare [8]. În plus, a fost raportată o creștere a numărului de celule inflamatorii (mastocite și neutrofile) în derma pielii foto-îmbătrânite [6] și modificări degenerative a fibrelor de collagen și elastice [9].

Distinctiv pentru pielea foto-îmbătrânită sunt: acumularea sub JDE a materialului amorf elastotic care conține fibre elastice anormale sau produse de degradare a fibrelor elastice (elastoza solară); vasele sangvine teleangiectatice, determinate de fragilitatea peretelui vascular în dermă; pierderile de collagen și elastină și creșterea glicozaminoglicanilor [1, 2, 7, 9, 10, 12].

Elastoza solară înlocuiește collagenul normal din derma papilară, modificând arhitectura pielii deteriorate. O caracteristică clasică a dermei actinic deteriorate este zona Grenz - zonă de formare a collagenului nou, ce reprezintă o fâșie omogenă subepidermală, eozinofilică, brusc delimitată de materialul elastotic de mai jos. Zona Grenz separă țesutul elastotic de epidermă și indică formarea collagenului nou, evidențiat printr-o abundență de reticulină ce semnifică un proces de reparare în desfășurare. La microscopia electronică, zona Grenz constă din pachete orizontale distribuite de fibre de collagen normal. Fibre elastice nu sunt constatate. Sub zona Grenz se determină un conglomerat dezordonat de fascicule de collagen și de material elastotic [9, 13].

Deteriorarea formării fibrelor de collagen și elastină este mai severă în pielea foto-îmbătrânită, comparativ cu pielea protejată de soare și îmbătrânită intrinsec [1, 2]. Sinteza procollagenului I în pielea foto-afectată este insuficientă din cauza deteriorării ireversibile a capacității collagen-sintetice a fibroblastilor [14]. În plus, produsele de degradare ale collagenului, de asemenea, inhibă sinteza collagenului nou [12]. Collagenul, care constituie peste 90% din proteinele totale ale pielii, devine dezorganizat [1, 2]. Prin urmare, o altă caracteristică importantă a pielii foto-

îmbătrânite este înlocuirea fibrelor de collagen mature cu collagen cu aspect distinct basofilic - proces numit degenerare basofilică [8].

În literatura de specialitate există dovezi suficiente pentru a susține conceptul sintezei de novo a materialului elastotic ca o componentă majoră în patogeniza elastozei solare. Proteinele sintetizate includ elastină, fibrilină și glicozaminoglicani (mai ales acid hialuronic și versican). Cu toate acestea, degradarea proteinelor matriceale dermice sintetizate anterior, elastina și collagenul, de asemenea, sunt implicate. În diferite etape de evoluție a elastozei solare predomină un proces sau altul. Patogenia elastozei solare este complexă și incomplet studiată, elucidarea integrală a căreia necesită studii suplimentare [13, 16].

Așadar, îmbătrânirea intrinsecă (cronologică) poate fi rezumată ca o atrofie cu un declin structural și funcțional a pielii, în timp ce îmbătrânirea extrinsecă (foto-îmbătrânirea) implică, cel puțin inițial, o hipertrofie ca răspuns inflamator, de protecție la efectele nocive ale RUV. În cele din urmă, foto-afectarea duce la alterații mai importante - riduri profunde, laxitate, rugozitate, hiperpigmentare și teleangiectazii. Aceste modificări sunt însoțite de alterări în structura și funcția epidermei și dermei, și efecte pe termen lung - imunosupresia și cancerul cutanat.

Deși caracteristicile morfologice și histologice ale pielii îmbătrânite intrinsec și extrinsec sunt ușor de distins, dovezile recente confirmă similaritatea multor modificări moleculare importante: căi modificate de transducție a semnalelor, reducerea sintezei collagenului și deteriorarea țesutului conjunctiv. Această concordanță a mecanismelor moleculare sugerează că RUV accelerează multe aspecte-cheie ale procesului de îmbătrânire cutanată intrinsecă [1, 8].

Mecanismul foto-îmbătrânirii pielii. RUV aduc daune prin două modalități diferite. UVA inițializează, în primul rând, producție masivă de specii reactive de oxigen (SRO) prin interacțiunea cu cromoforele endogene. SRO oxidează moleculele celulare, formând produse de oxidare, și induc diverse leziuni oxidative ADN-ului. UVB lezează direct ADN-ul [5]. Deteriorarea ADN-ului, indusă direct de RUV și de SRO UV-induse, este, posibil, primul pas într-o cascadă de evenimente care implică activarea receptorilor, transducția semnalului intracelular, producția și eliberarea citokinelor/chemokinelor, care, la rândul lor, duc la infiltrarea neutrofilelor [10].

SRO și leziunile ADN-ului afectează diferite căi celulare și expresia genelor. Pot fi modificate sinteza prostaglandinelor, expresia interleukinelor (IL) inflamatorii, factorului de necroză tumorală α (TNF- α), factorului nuclear-kappaB (NFkB), metaloproteinelor matriceale (MMP), proteinkinazelor mitogen-

activatoare (MAPK), kinazelor ciclin-dependente (CDK), proteinei supresoare tumorală p53, căilor genelor pro- și antiapoptotice [5, 17].

Activarea receptorilor duce la semnalizare intracelulară prin stimularea MAPK, p38 și kinazei amino-terminale c-Jun (JNK) [18]. Activarea kinazei induce transcripția complexului proteinei de activare - 1 (AP-1), compus din proteinele C-Jun și c-Fos. SRO, de asemenea, activează AP-1 [19].

Aceste molecule de semnalizare inițiază dezvoltarea modificărilor patologice în țesutul pielii: afectarea proliferării și diferențierii celulelor epidermice, reducerea sintezei collagenului (în special tipul I), supra-reglarea enzimelor collagen-degradante, acumularea materialului amorf elastin și pierderea rețelei vasculare [5, 20]. Acest lucru declanșează proliferarea keratinocitelor și hiperplazia epidermei și scade producția de procollagen I, conducând la pierdere de collagen. AP-1 scade, de asemenea, nivelul receptorilor factorului transformant al creșterii β (TGF- β) cu inhibarea transcrierii collagenului [12]. În cele din urmă, prin inducerea AP-1, cresc nivelurile de activitate a MMP, în special MMP-1 (collagenaza), MMP-3 (stromelisină-1) și MMP-9 (gelatinaza 92-kDa). În plus, RUV activează factorul nuclear factor de transcriere (NF- κ B) care induce expresia citokinelor pro-inflamatorii (IL-1, IL-6, factorul de creștere endotelial vascular - VEGF și TNF- β) și stimulează expresia MMP (figura 4) [12].

Prin urmare, expunerea extensivă și cronică la RUV duce la acumularea moleculelor modificate prin oxidare și leziunilor ADN-ului, precum și perturbarea mecanismelor de control. Toate dintre acestea pot duce la inflamarea pielii, imunosupresie, îmbătrânirea prematură a pielii (foto-îmbătrânire) și/sau carcinogenează [5].

RUV generează SRO - agenți patogeni majori pentru alterarea țesutului conjunctiv în pielea foto-îmbătrânită. Stresul oxidativ este o verigă de importanță primordială în procesul de îmbătrânire, are un rol central în inițierea și transmiterea semnalizării evenimentelor care duc la răspunsul celular. RUV cresc SRO și reduc enzimele anti-oxidante ale pielii [1, 21]. Niveluri reduse de SRO sunt continuu produse in vivo și sunt implicate în procese fiziologice. Efecte nocive sunt produse de concentrațiile mari de SRO, generate in vitro și in vivo după iradierea UVA și UVB a pielii. Concomitent cu absorbția directă a fotonilor UVB de DNA și modificările ulterioare structurale, generarea SRO necesită absorbția fotonilor UVA și UVB de cromofore. Excitat cromoforul reacționează cu oxigenul, rezultând în generarea SRO, inclusiv superoxidul (O_2^-) și oxigenul singlet (1O_2). Superoxiddismutaza convertește superoxidul

în peroxid de hidrogen (H_2O_2), care poate traversa cu ușurință membranele celulare și, în prezența metalului tranzițional (fier, cupru), generează radicalul hidroxil (OH^\bullet) extrem de toxic. Oxigenul singlet generează o cascadă de radicali liberi de oxigen care oxidează acizii nucleici, proteinele, lipidele cu modificări de foto-îmbătrânire a pielii. Oxigenul singlet și radicalul hidroxil pot iniția peroxidarea lipidică a membranelor [1, 6].

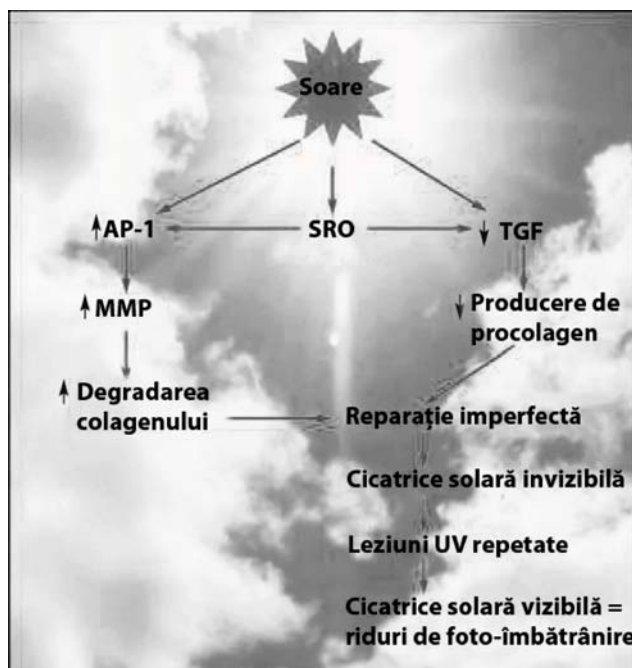


Figura 4. Mecanismul acțiunii RUV asupra pielii. RUV generează SRO, induc AP-1 și reduc expresia TGF- β . AP-1 determină creșterea producției de MMP și, respectiv, creșterea degradării collagenului. Reducerea activității TGF- β micșorează producția de collagen. Afectarea UV induce un răspuns lezional cu reparare imperfectă și crearea „cicatricelor solare” invizibile. Prejudiciile UV repetate acumulează daune manifestate prin „cicatrici solare” vizibile sau riduri asociate cu foto-îmbătrânirea [2]

SRO modifică proteinele structurale ale țesutului conjunctiv dermic. SRO sunt implicate în metabolismul collagenului: nu numai distruge direct collagenul interstițial, dar inactivează inhibitorul tisular al MMP, induce sinteza și activarea MMP. Există dovezi indirecte, că oxigenul singlet și peroxidul de hidrogen sunt implicate în inducerea UVA-dependentă a MMP-1, MMP-2 și MMP-3, iar radicalul hidroxil și metaboliții intermediari ai peroxidării lipidelor - în inducerea UVB-dependentă a MMP-1 și MMP-3 [6, 22].

RUV induce transducția semnalului în pielea umană. Unul din cele mai precoce răspunsuri ale celulelor pielii umane la RUV este activarea multiplor citokine și a receptorilor factorului de creștere

de la suprafața celulară, inclusiv a receptorilor factorului de creștere epidermică (EGF-R), receptorilor TNF- α , receptorilor factorului de activare trombocitară (PAF), receptorilor de insulină, receptorilor IL-1 și receptorilor factorului de creștere derivat din trombocite (PDGF) [1, 23]. Acești receptori sunt activați în 15 minute după expunerea la RUV (doza minimă de eritem dublă) a pielii umane in vivo [23].

RUV și SRO activează factorii de transcripție AP-1. O realizare majoră a căilor MAPK este transcripția factorului AP-1, care induce sinteza MMP și inhibă sinteza collagenului [1]. AP-1 reglementează expresia multor gene implicate în reglarea creșterii și diferențierii celulare. Transcripția multor MMP este, de asemenea, puternic reglementată de AP-1 [1, 23]. Inducerea MMP în răspuns la UVB este rezultatul a cel puțin trei mecanisme: 1) inducerea MMP în keratinocite și difuzarea MMP în derma papilară, 2) inducerea citokinelor în epidermă și/sau în dermă și inducerea ulterioară a MMP, 3) inducerea MMP de UVB în fibroblaștii dermei papilare [24]. Activitatea MMP este reglementată la trei nivele: sinteza (în primul rând transcripția), activarea proenzimei zimogen și inhibarea activității proteolitice de către inhibitorii specifici de proteine endogene, numiți inhibitori tisulari ai MMP. AP-1 reglementează următoarele MMP: MMP-1 (colagenaza interstițială sau colagenaza 1) care inițiază degradarea collagenului I și III, MMP-9 (gelatinaza B) care degradează fragmentele de collagen, generate de colagenază, și MMP-3 (stromelizina 1) care degradează collagenul IV a membranei bazale și activează proMMP-1 [1, 23].

Așadar, iradierea UV a pielii umane provoacă degradarea matricei extracelulare prin inducerea factorului de transcripție AP-1 și creșterea ulterioară a producției de MMP [32].

RUV și SRO afectează semnalizarea TGF- β . TGF- β este o citokină multifuncțională profibrotică, care reglează multiple funcții celulare, inclusiv diferențierea, proliferarea și inducerea sintezei proteinelor matricei extracelulare. În pielea umană, TGF- β inhibă creșterea keratinocitelor epidermice și stimulează creșterea fibroblaștilor dermici. Mai mult, TGF- β induce sinteza și secreția proteinelor matriceale extracelulare majore (collagenul și elastina) și inhibă expresia enzimelor implicate în degradarea collagenului, inclusiv MMP-1 și MMP-3. RUV reduce calea de semnalizare TGF- β ce contribuie la reducerea sintezei collagenului I [1].

RUV și SRO induc inflamația cutanată. Inflamația și vasodilatația UV-indusă, clinic manifestată prin arsură solară, este un proces complex care include o cascadă de evenimente interconectate [4, 5]. Expunerea la UV accelerează fluxul sangvin și infiltrarea

leucocitelor sangvine inflamatorii (macrofage și neutrofile) în țesutul cutanat.

NF- κ B este activat de RUV, proces considerat etapa inițială în inflamație ca răspuns la arsura solară. Activarea NF- κ B crește citokinele proinflamatorii (IL-1, IL-6, VEGF și TNF- α), atrage neutrofilele, care cresc daunele oxidative și inflamația prin producerea radicalilor liberi [4, 5, 10].

Neutrofilele au un rol important în fiziopatologia elastozei solare, sunt capabile să cauzeze leziuni tisulare semnificative și posedă enzime proteolitice, inclusiv elastază și metaloproteinazele neutrofilelor. Mai mult, neutrofilele activate generează și eliberează SRO, iar neutrofilele infiltrate pot deteriora fibrele de collagen și fibrele elastice [10, 25].

În concluzie, collagenul este unul din principalele elemente constitutive ale pielii umane. Fibroblaștii dermici produc molecule precursori - procologen, care este convertit în collagen. Există doi importanți regulatori ai producției de collagen: TGF- β și AP-1. TGF- β este o citokină multifuncțională care participă în reglementarea creșterii celulare, diferențierea și biosinteza țesutului conjunctiv extracelular. AP-1 este un factor de transcripție care inhiba producerea și crește degradarea collagenului. Collagenul din piele este supus continuu remodelării și renovării, TGF- β și AP-1 având roluri importante. TGF- β stimulează proliferarea fibroblaștilor dermici și sinteza collagenului, iar AP-1 stimulează degradarea collagenului prin creșterea expresiei MMP [2, 23, 26].

Iradierea UV duce la generarea SRO și inducerea AP-1, care determină creșterea producției de MMP și creșterea ulterioară a degradării collagenului. În plus, iradierea UV contribuie la reducerea expresiei TGF- β ce cauzează micșorarea producției de collagen. Cercetătorii au demonstrat reducerea sintezei procologenului I și III în 8 ore după iradierea UV [26]. Creșterea degradării și reducerea producției de collagen sunt pietrele de temelie ale foto-îmbătrânirii. Fiecare afectare UV induce un răspuns lezional cu reparare imperfectă și o „cicatrice solară” invizibilă. Deteriorările UV repetate pe durata vieții duc la acumularea daunelor și, în cele din urmă, la dezvoltarea „cicatricilor solare” vizibile, manifestate prin riduri [2].

Bibliografie

1. Rittie L., Fisher G. *UV-light-induced signal cascades and skin aging*. Ageing Res. Rev. 2002, vol. 1, no. 4, p. 705-720.
2. Helfrich Y.R., Sachs D.L., Voorhees J.J. *Overview of skin aging and photoaging*. Dermatol. Nurs. 2008, vol. 20, no. 3, p. 177-183.
3. Varani J., Warner R., Gharraee-Kermani M. et al. *Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimu-*

lates collagen accumulation in naturally aged human skin. J. Invest. Dermatol. 2000, vol. 114, no. 3, p. 480-486.

4. Rabe J.H., Mamelak A.J., McElgunn P.J. et al. *Photoaging: mechanisms and repair*. J. Am. Acad. Dermatol. 2006, vol. 55, no. 1, p. 1-19.

5. Svobodova A., Vostalova J. *Solar radiation induced skin damage: review of protective and preventive options*. Int. J. Radiat. Biol. 2010, vol. 86, no. 12, p. 999-1030.

6. Scharffetter-Kochanek K., Brenneisen P., Wenk J. et al. *Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms*. Exp. Gerontol. 2000, vol. 35, no. 3, p. 307-316.

7. Rock K., Fischer J. *Role of the extracellular matrix in intrinsic skin aging*. Hautarzt. 2011, vol. 62, no. 8, p. 591-597.

8. Berneburg M., Plettenberg H., Krutmann J. *Photoaging of human skin*. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2000, vol. 16, no. 6, p. 239-244.

9. Lavker R.M., Kligman A.M. *Chronic heliodermatitis: a morphologic evaluation of chronic actinic dermal damage with emphasis on the role of mast cells*. J. Invest. Dermatol. 1988, vol. 90, no. 3, p. 325-330.

10. Rijken F., Bruijnzeel-Koomen C. *Photoaged skin: the role of neutrophils, preventive measures, and potential pharmacological targets*. Clin. Pharmacol. Ther. 2011, vol. 89, no. 1, p. 120-124.

11. Yaar M., Gilchrist B. *Ageing and photoageing of keratinocytes and melanocytes*. Clin. Exp. Dermatol. 2001, vol. 26, no. 7, p. 583-591.

12. Yaar M., Gilchrist B. *Photoageing: mechanism, prevention and therapy*. Br. J. Dermatol. 2007, vol. 157, no. 5, p. 874-887.

13. Sellheyer K. *Pathogenesis of solar elastosis: synthesis or degradation?* J. Cutan. Pathol. 2003, vol. 30, no. 2, p. 123-127.

14. Varani J., Spearman D., Perone P. et al. *Inhibition of type I procollagen synthesis by damaged collagen in photoaged skin and by collagenase-degraded collagen in vitro*. Am. J. Pathol. 2001, vol. 158, no. 3, p. 931-942.

15. Miyamura Y., Coelho S., Wolber R. et al. *Regulation of human skin pigmentation and responses to ultraviolet radiation*. Pigment. Cell Res. 2007, vol. 20, no. 1, p. 2-13.

16. Knott A., Reuschlein K., Lucius R. et al. *Deregulation of versican and elastin binding protein in solar elastosis*. Biogerontology. 2009, vol. 10, no. 2, p. 181-190.

17. Dong K., Damaghi N., Picart S. et al. *UV-induced DNA damage initiates release of MMP-1 in human skin*. Exp. Dermatol. 2008, vol. 17, no. 12, p. 1037-1044.

18. Fisher G., Talwar H., Lin J. et al. *Retinoic acid inhibits induction of c-Jun protein by ultraviolet radiation that occurs subsequent to activation of mitogen-activated protein kinase pathways in human skin in vivo*. J. Clin. Invest. 1998, vol. 101, no. 6, p. 1432-1440.

19. Fisher G.J., Datta S.C., Talwar H.S. et al. *Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism*. Nature. 1996, vol. 379, no. 6563, p. 335-339.

20. Baumann L. *Skin ageing and its treatment*. J. Pathol. 2007, vol. 211, no. 2, p. 241-251.

21. Yamamoto Y. *Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging*. J. Dermatol. Sci. 2001, vol. 27, suppl. 1, p. S1-S4.

22. Ogawa F., Sato S. *Roles of oxidative stress in photoaging and the pathogenesis of systemic sclerosis*. Nihon. Rinsho. Meneki. Gakkai. Kaishi. 2006, vol. 29, no. 6, p. 349-358.

23. Fisher G., Kang S., Varani J. et al. *Mechanisms of photoaging and chronological skin aging*. Arch. Dermatol. 2002, vol. 138, no. 11, p. 1462-1470.

24. Rock K., Grandoch M., Majora M. et al. *Collagen fragments inhibit hyaluronan synthesis in skin fibroblasts in response to ultraviolet B (UVB): new insights into mechanisms of matrix remodeling*. J. Biol. Chem. 2011, vol. 286, no. 20, p. 18268-18276.

25. Rijken F., Bruijnzeel P. *The pathogenesis of photoaging: the role of neutrophils and neutrophil-derived enzymes*. J. Invest. Dermatol. Symp. Proc. 2009, vol. 14, no. 1, p. 67-72.

26. Quan T., He T., Kang S. et al. *Ultraviolet irradiation alters transforming growth factor beta/smad pathway in human skin in vivo*. J. Invest. Dermatol. 2002, vol. 119, no. 2, p. 499-506.

Rezumat

Îmbătrânirea cutanată include două procese distincte și independente atât clinic, cât și biologic: 1) îmbătrânirea intrinsecă sau cronologică și 2) îmbătrânirea extrinsecă sau „foto-îmbătrânirea” - rezultatul expunerii la factorii externi, în principal, la razele ultraviolete. Articolul de sinteză analizează modificările structurale, funcționale și estetice ale tuturor componentelor pielii îmbătrânite din punct de vedere clinic, morfologic și biochimic.

Cuvinte-cheie: Îmbătrânirea pielii, îmbătrânire cronologică, „foto-îmbătrânire”.

Summary

Ageing of the skin includes two important and independent processes clinical and biochemical: 1) internal or chronological ageing and 2) external ageing or “photo-ageing” - the result of the influence of external factors, on the whole (basically) ultra-violet rays. Structural changes, functional and aesthetical of all components of ageing of the skin with the clinical, morphological and biochemical points of view have been analyzed in the present article.

Keywords: Skin ageing, chronological ageing, “photo-ageing”.

Резюме

Клинически и биологически старение кожи включает два различных и независимых процесса: 1) внутреннее или хронологическое старение и 2) внешнее старение или „фото-старение” - результат воздействия внешних факторов, в основном ультрафиолетовых лучей. В данной статье, с клинической, морфологической и биохимической точек зрения, анализируются структурные, функциональные и эстетические изменения всех компонентов старой кожи.

Ключевые слова: Старение кожи, хронологическое старение, „фото-старение”.